

# 膵回腸吻合モデルを用いた慢性膵液 diversion の 消化管ホルモン分泌および膵小腸粘膜形態に及ぼす 影響についての実験的研究

著者	土井 孝志
号	2670
発行年	1994
URL	<a href="http://hdl.handle.net/10097/21061">http://hdl.handle.net/10097/21061</a>

氏 名（本籍）                      土            井            孝            志

学 位 の 種 類                      博            士    （ 医    学 ）

学 位 記 番 号                      医            第    2 6 7 0    号

学位授与年月日                      平 成   6   年   2   月   23   日

学位授与の条件                      学位規則第 4 条第 2 項該当

最   終   学   歴                      昭 和   61   年   3   月   20   日  
弘前大学医学部医学科卒業

学 位 論 文 題 目                      臍回腸吻合モデルを用いた慢性臍液 diversion の  
消化管ホルモン分泌および臍小腸粘膜形態に及ぼ  
す影響についての実験的研究

（主 査）

論 文 審 査 委 員                      教授 松 野 正 紀            教授 森            昌 造

教授 豊 田 隆 謙

# 論文内容要旨

## はじめに

rat においては膵外分泌における luminal feedback mechanism の存在が明らかにされ, pancreatic juice diversion により CCK 分泌亢進をともなう膵肥大が生じると報告されている。しかし, 犬においては luminal feedback mechanism の存在は明らかでなく慢性的膵液 diversion が膵外分泌調節に関与する消化管ホルモン分泌や膵組織にどのような影響を及ぼすのか明らかにされていない部分が多い。また, 腸管内膵液は intestinal adaptation において重要な役割を果たすとされ, rat において膵液胆汁を回腸に divert した際に小腸粘膜の肥厚が生じることが報告されている。しかし, 膵液のみを腸管から divert した状態における小腸粘膜の変化について検討を行った報告はみられない。

本研究においては, 全身状態を良好に維持しながら, 慢性的に膵液を上部小腸の 4 分の 3 から divert するモデルを作成し, 長期間の膵液 diversion が消化管ホルモン分泌と膵および小腸粘膜形態に及ぼす影響を解明することを目的に検討を行った。

## 対象および方法

体重 15kg 前後の雑種成犬 7 頭を対象に検討を行なった。全麻下に開腹し, 小膵管を同定し結紮・切離したのち大膵管開口部を含む十二指腸を約 3 cm にわたり遊離しパウチを作成し回腸末端から全小腸の長さの 4 分の 1 口側の部分にパウチを吻合した。また, パウチ作成後, 十二指腸は端々吻合した。このモデルにおいては, 胆汁の流路は変更されずに, 膵液は上部小腸 4 分の 3 からは divert されることになる。モデル作成前後に, 経静脈糖負荷試験 (IVGTT), 高蛋白高脂肪食負荷試験, バター負荷試験を行ない各種膵・消化管ホルモン分泌について検討した。膵形態の変化については, 剖検時の膵重量と, 対照群の膵重量を比較した。組織像はモデル作成時と剖検時の膵組織像を比較検討した。小腸の組織学的検討は, モデル作成時および剖検時の採取した小腸の粘膜の高さを比較した。

## 成 績

IVGTT における血糖値, 血漿 insulin 値および血漿 glucagon 値の変動は, いずれも術前後で有意差を認めなかった。高蛋白高脂肪食負荷後の血中 gastrin の総反応量は術後低値を示す傾向にあったが有意差は認められなかった。バター負荷後の消化管ホルモンの総反応量の変化をみると, 血中 glucagon および total-GLI 分泌は有意に亢進していた。また GIP 分泌は術後有意に抑

制された。PP 分泌は、主として負荷後早期の分泌が低値を示しており、総反応量は術後有意に PP 分泌が抑制されていた。剖検時の体重あたりの膵重量は、対照群に比較して有意差は認めなかった。また、剖検時の膵の肉眼的形態に腫大・萎縮・硬化などの変化は認めなかった。組織像では、腺房の肥大・腺房細胞の cellularity の増加は認めなかった。小腸粘膜の高さは、空腸・回腸とも膵液との接触の有無に関わらず術後有意に肥厚していた。

## 考 察

今回の検討において、膵液 diversion 後にバター負荷後 GIP の分泌抑制、enteroglucagon の分泌亢進、PP の分泌抑制（とくに初期相の分泌抑制）を認めた。これらの機序には多くの因子が関与していると思われるが、上部小腸における膵液の欠如による脂肪の加水分解障害がそのひとつであると考えられた。また、手術操作による迷走神経への影響も関与している可能性が考えられた。空腸および回腸ともに膵液との接触の有無に関わらず小腸粘膜の肥厚を来した機序には多くの因子が関与している可能性が考えられる。今回の検討項目のなかでは術後 enteroglucagon の分泌亢進を認めており、enteroglucagon が小腸全体に影響を及ぼし小腸粘膜の hypertrophy が生じた可能性が示唆された。今回、膵液 diversion によって膵肥大が生じなかったが、慢性胆汁 diversion 犬を用いた検討では CCK 分泌亢進を伴った膵の hypertrophy が生じることが報告されている。これらのモデル間での現象の差については、CCK および secretin を代表とする消化管ホルモン分泌の相違に起因する機序が関与することが考えられる。そしてその機序の背景に犬において monitor peptide による膵外分泌調節機構が存在する可能性が示唆された。

## 審 査 結 果 の 要 旨

本研究は、腸管内とくに上部小腸内における膵液の有無が消化管ホルモン分泌および膵・小腸粘膜形態に及ぼす影響を解明する目的で、上部小腸4分の3から膵液を慢性的に肛門側腸管に divert するモデルを犬を用いて作成し、検討を行ったものである。

これまで膵液を腸管内から divert する方法として膵全摘・膵管結紮・膵外瘻などの方法が考案されているが、長期的な観察においては全身状態を良好に維持することが困難であった。今回考案したモデルは、全身状態を損なわずに胆汁の流路を温存しつつ膵液のみを慢性的に divert する独創的なモデルであると考えられる。

このモデルを用いて意識下に各種負荷試験を行い各種血中消化管ホルモン値の変動について検討を行っている。高蛋白高脂肪食負荷試験におけるガストリン分泌に術前後において有意の変動は認められなかったが、バター負荷試験においては、術後 GIP および PP の分泌抑制、enteroglucagon の分泌亢進を認めた。またバター負荷後の血中トリグリセリド値上昇が抑制されることを認め、上部小腸における膵液の欠落による脂肪の加水分解障害が消化管ホルモン分泌に影響を及ぼしている可能性を示唆している。

膵形態の変化については肉眼的・組織学的に明らかな膵肥大像は認めず、犬では膵液を介した膵機能の negative feedback 機構が存在しない可能性を示唆した。慢性胆汁 diversion モデル犬においては CCK 分泌亢進を伴う膵肥大が生じることが報告されているが、これらのモデル間での現像の差については、CCK, secretin などの消化管ホルモン分泌の相違に起因する機序が関与する事が考えられ、その機序の背景に犬において monitorpeptide による膵外分泌調節機構が存在する可能性を示唆した。

小腸粘膜形態の検討においては、空腸および膵回腸吻合部より口側・肛門側回腸のいずれにおいても術後有意の粘膜肥厚を認めた。これまで、腸管内膵液は胆汁とともに intestinal adaptation に関与する因子のひとつであるとされ、腸管粘膜に対する trophic effect を有するとされてきた。しかし、膵液のみを diversion した場合の腸管粘膜の変化に関する報告はみられない。今回のモデルにおいて、膵液との接触の有無に関わらず空腸・回腸ともに粘膜肥厚がみられたことは興味深い新しい知見であると考えられた。また、今回の検討項目のうち、enteroglucagon は腸管粘膜に対する trophic effect を有することが知られており、本モデルにおける小腸粘膜肥厚に enteroglucagon が関与している可能性も示唆している。

以上の様に本研究は腸管内膵液の生理的意義について独創的なモデルを用いて検討し新たな知見を得たものであり、学位に値するものと考ええる。